

QUINTO EVENTO NAZIONALE

# SIE incontra i pazienti

## Leucemia Linfatica Cronica

Paolo Sportoletti

Università degli Studi di Perugia

13 maggio 2026

Bologna, Royal Hotel Carlton



# SIE incontra i pazienti

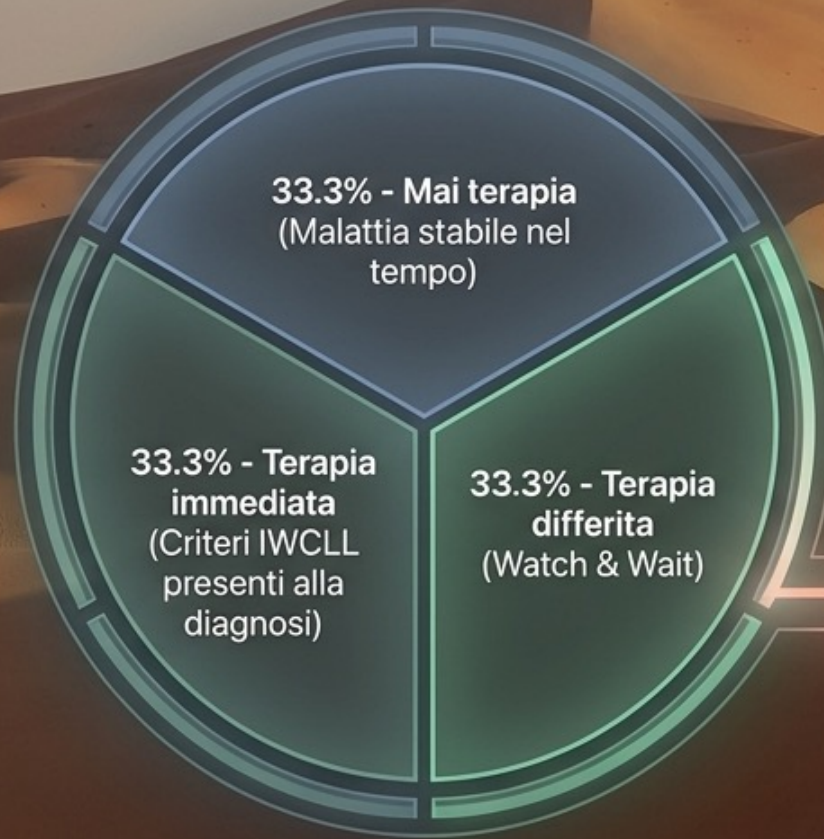
## Disclosures of Paolo Sportoletti

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Abbvie					X	X	
Astrazeneca					X	X	
Beone					X	X	
J&J					X	X	
Lilly						X	

# Il Patient Journey della LLC: Un Percorso Dinamico e Personalizzato



# Il Primo Bivio: La Regola dei Terzi



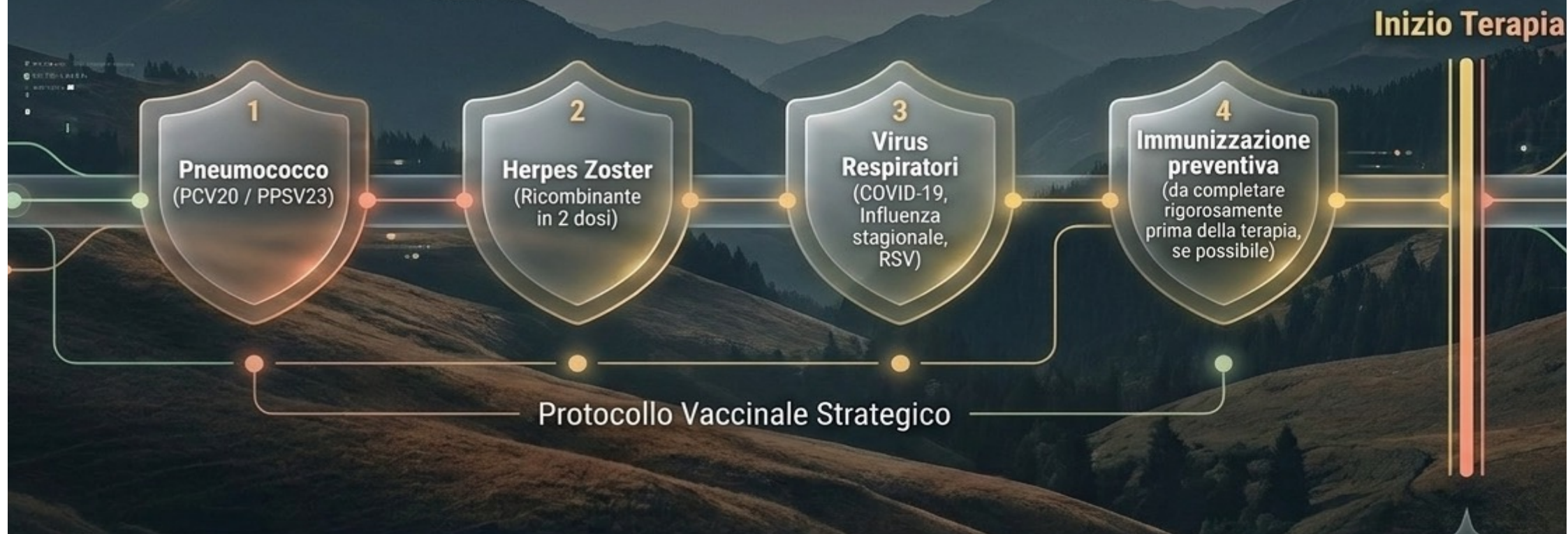
## Focus Box

### Watch & Wait

Non è inattività. È una fase di monitoraggio clinico attivo, un tempo strategico vitale per gestire l'ansia, educare il paziente e completare la stadiazione profonda in attesa di un'eventuale progressione.

# La Preparazione: Sorveglianza e Scudo Infettivologico

Il rischio infettivo rimane la principale causa di morbilità.  
La prevenzione strutturata deve precedere l'intervento terapeutico.



★ \*Nota: Durante le terapie mirate, l'immunizzazione è preferibile quando la malattia è sotto controllo (evitando sempre vaccini a virus vivo attenuato).\*

# Il Momento di Agire: I Triggers Clinici (Criteri IWCLL)



## Insufficienza Midollare:

Sviluppo/peggiornamento di Anemia (Hb < 100 g/L) o Piastrinopenia (< 100 x 10<sup>9</sup>/L).



## Splenomegalia:

Massiva (> 6 cm sotto l'arcata costale), progressiva o sintomatica.



## Linfoadenopatia:

Linfonodi massivi (> 10 cm), progressivi o sintomatici.



## Linfocitosi Progressiva:

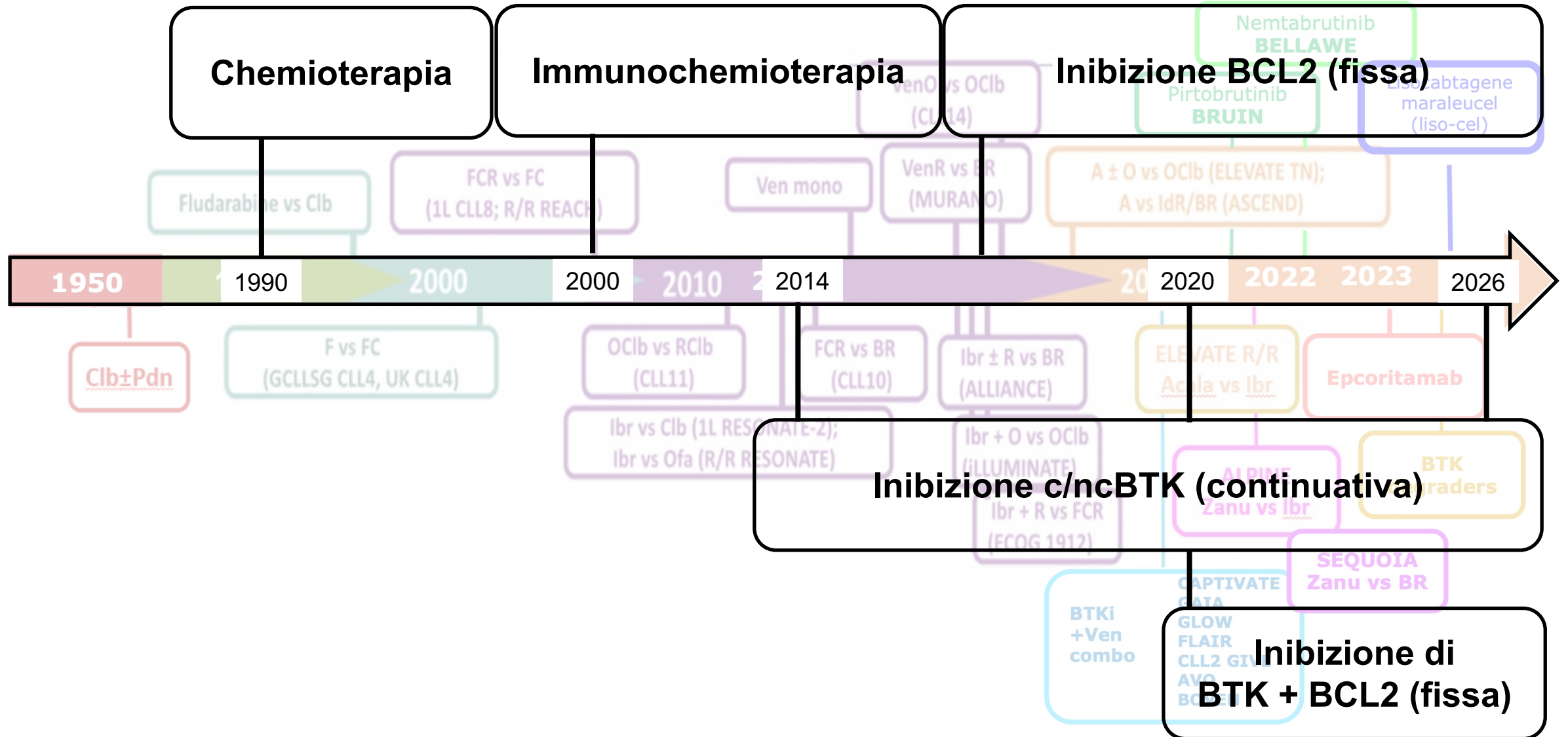
Aumento > 50% in 2 mesi o tempo di raddoppiamento (LDT) < 6 mesi.



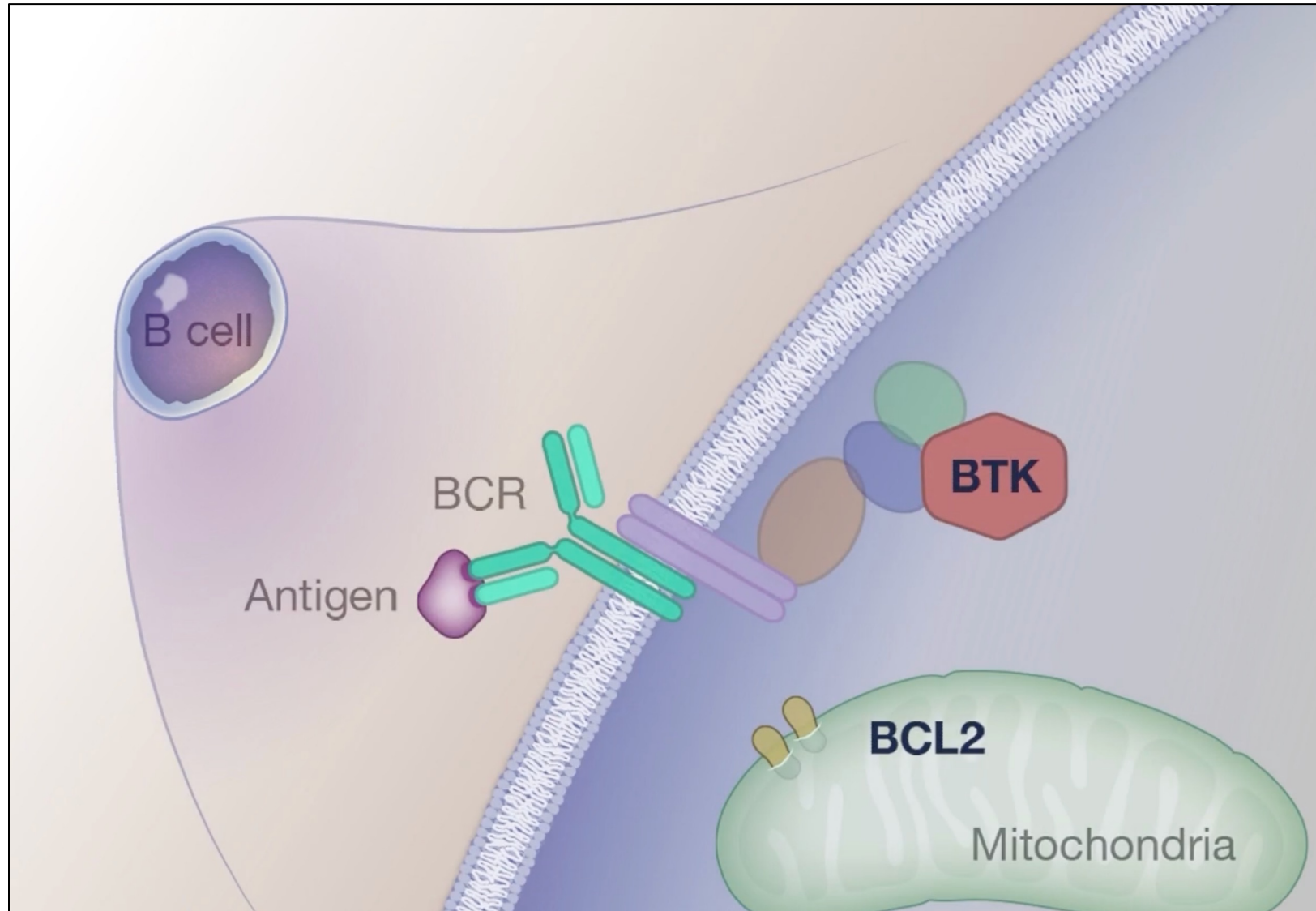
## Sintomi B Sistemici:

Calo ponderale (> 10% in 6 mesi), febbre, sudorazioni notturne, stanchezza severa (ECOG PS ≥2).

# La rivoluzione della terapia della leucemia linfatica cronica nel tempo

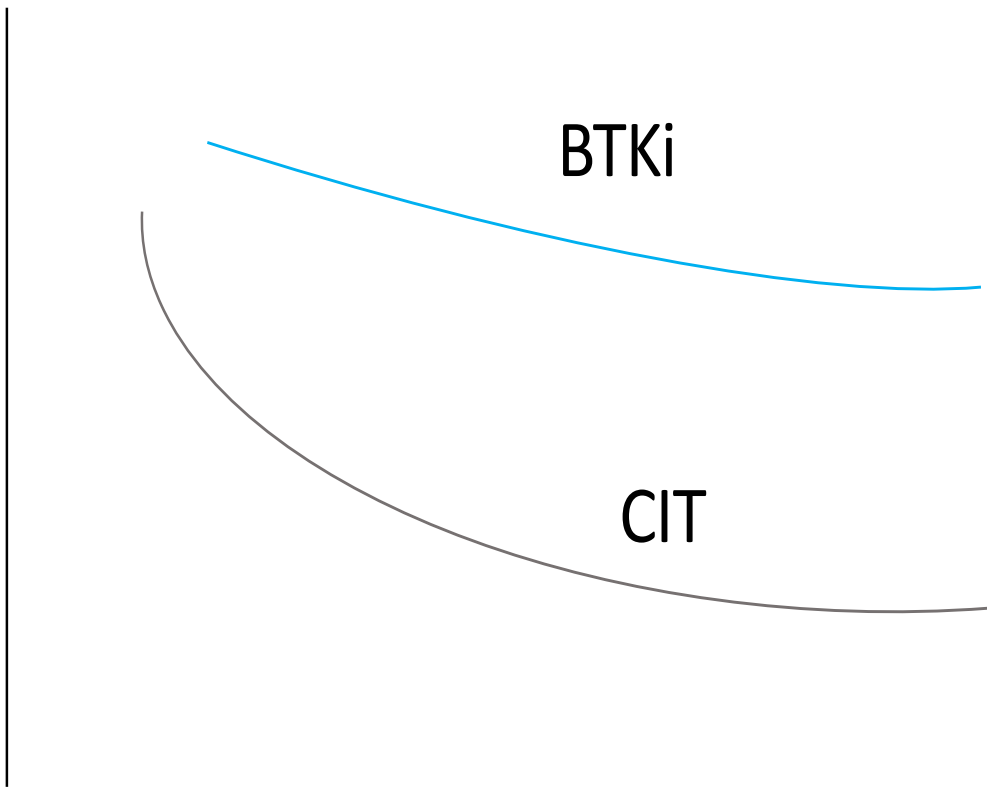


# BTK e BCL2 rappresentano oggi i bersagli principali della cellula leucemica



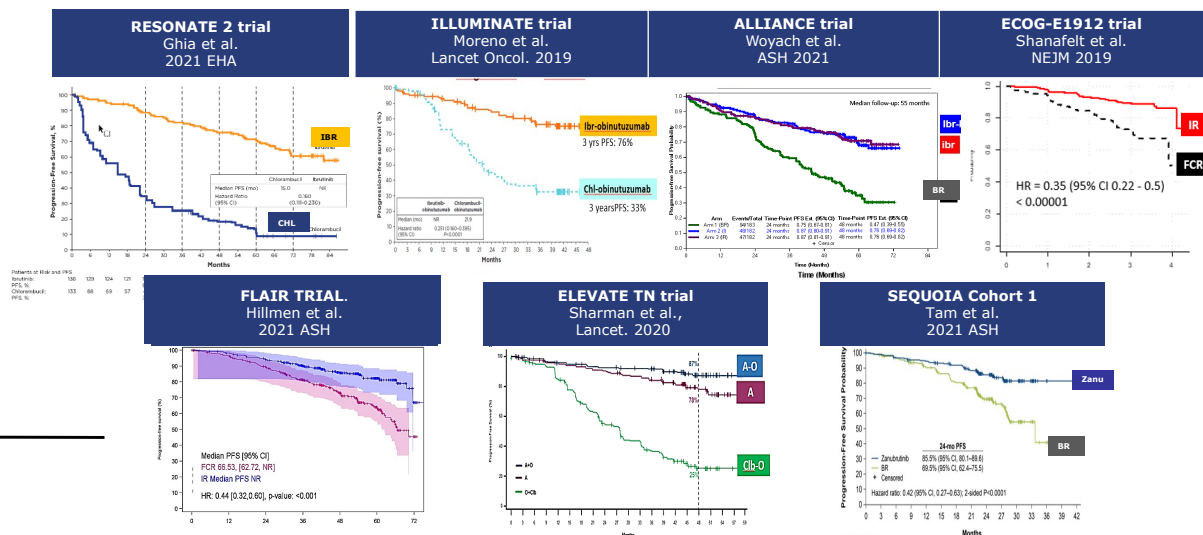
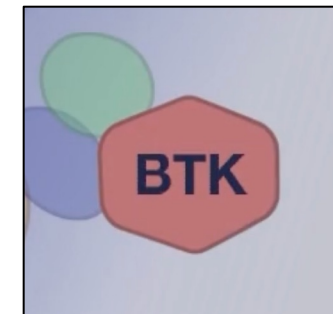
# La terapia di prima linea con inibitori di BTK (BTKi) è superiore alla chemioimmunoterapia (CIT)

PFS (%)

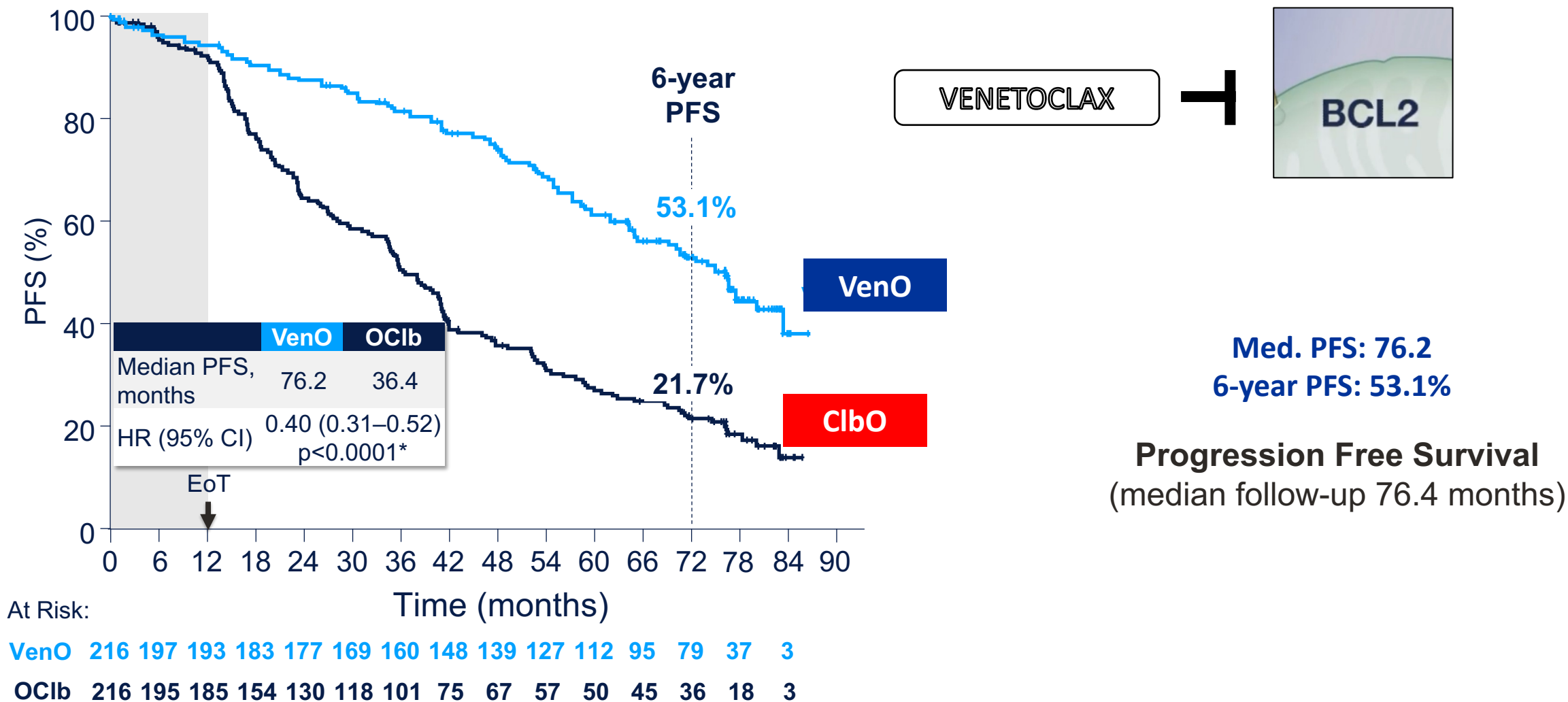


Months

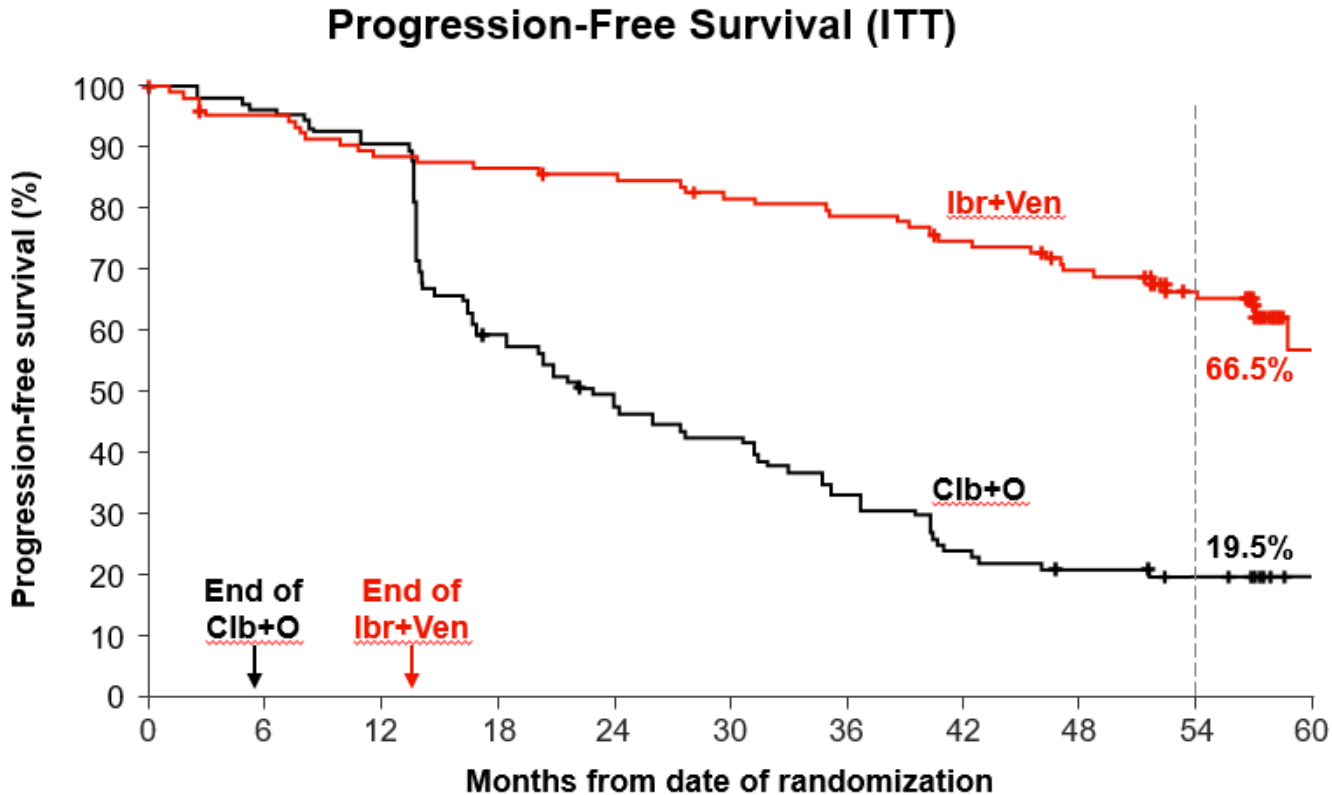
- IBRUTINIB
- ACALABRUTINIB
- ZANUBRUTINIB



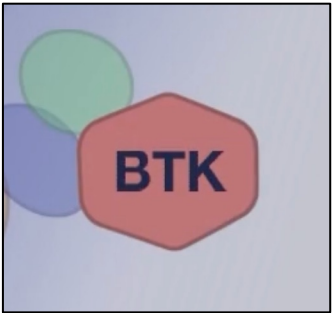
# La terapia di prima linea con inibitore di BCL2 (venetoclax) è superiore alla chemioimmunoterapia



# La terapia di prima linea con associazione di inibitore di BTK e BCL2 è superiore alla chemioimmunoterapia



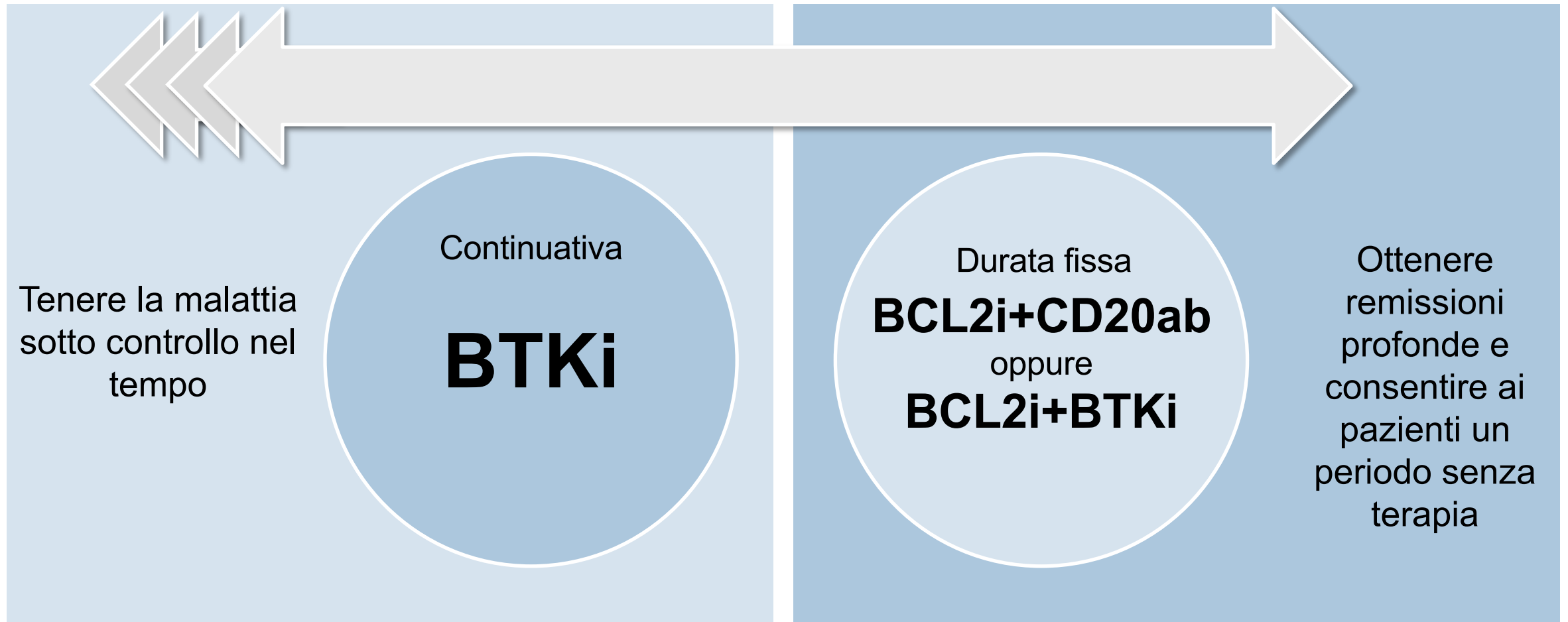
IBRUTINIB



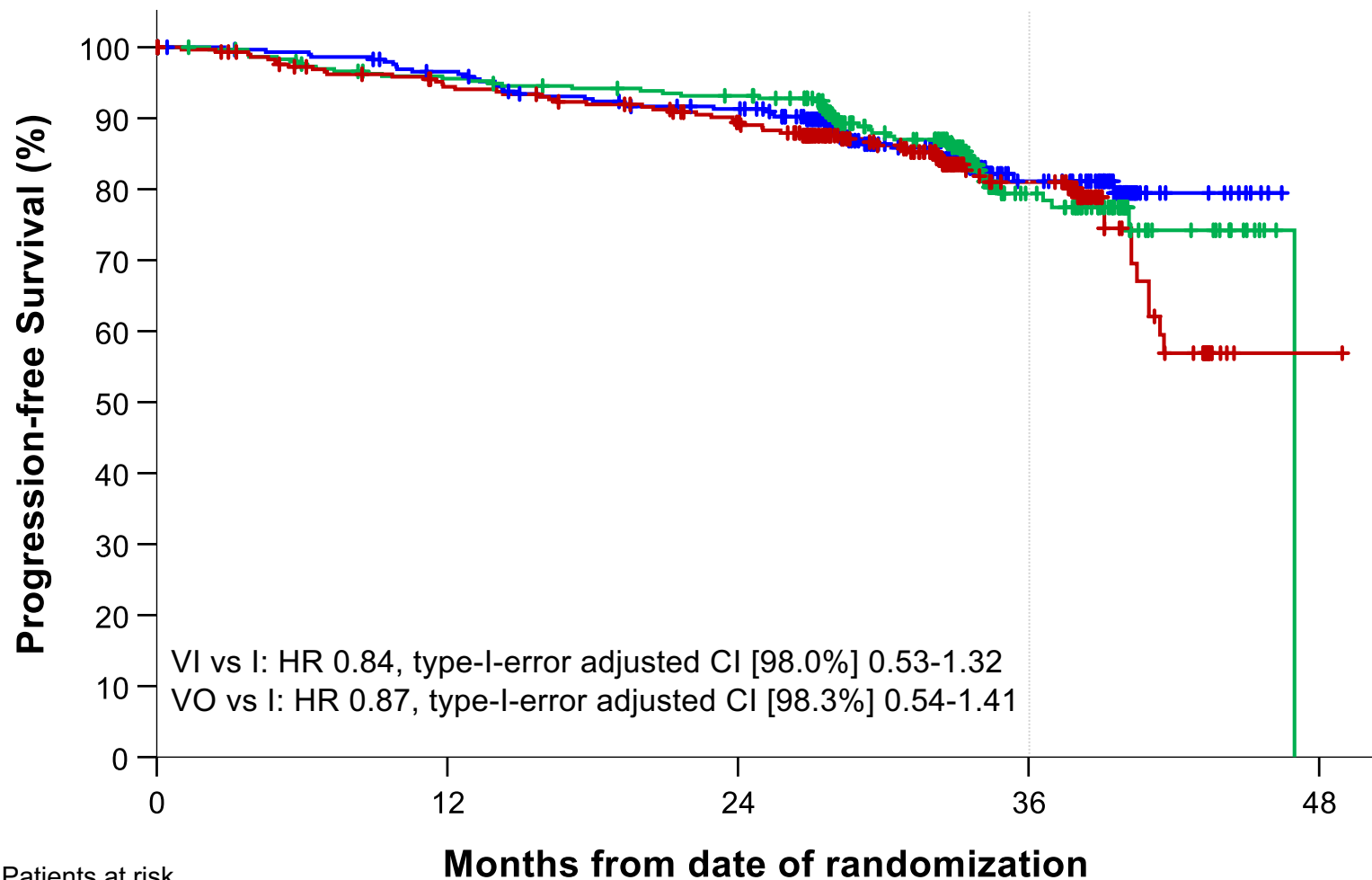
VENETOCLAX



# I due approcci di cura nella Leucemia Linfatica Cronica: quale scegliere?



# A 3 ANNI, LA MALATTIA RESTA SOTTO CONTROLLO ALLO STESSO MODO CON TUTTI GLI APPROCCI



## 3-year-PFS

**I** 81.0%  
**VI** 79.4 %  
**VO** 81.1%

	PD	Death
<b>I</b>	46	11
<b>VI</b>	37	13
<b>VO</b>	25	21

Patients at risk

	0	12	24	36	48
<b>VO</b>	303	278	256	77	0
<b>VI</b>	305	278	267	82	0
<b>I</b>	301	267	243	94	1

# Il Cruscotto Decisionale: I 4 Domini della Scelta

La disponibilità di diverse classi di target therapy ha spostato l'asse decisionale.  
La scelta deriva dall'intersezione perfetta di quattro domini:

## DOMINIO 1

**1. Malattia:**  
Caratteristiche biologiche e citogenetiche.

## DOMINIO 2

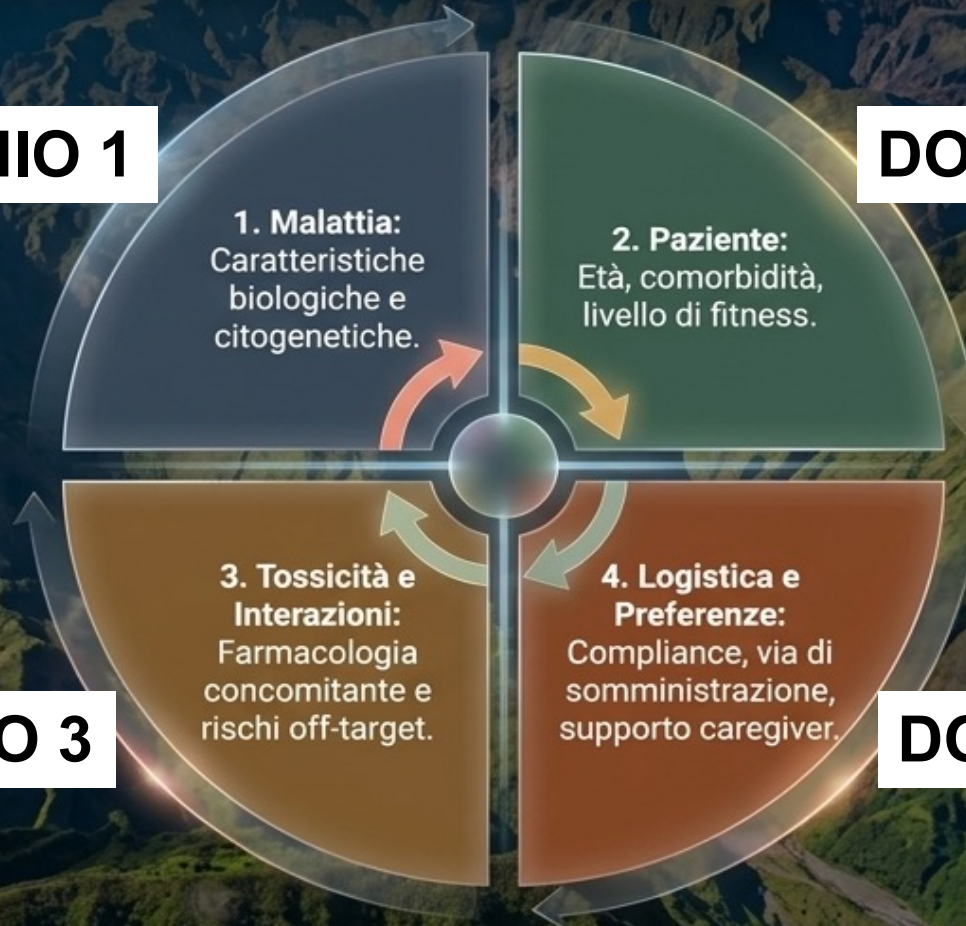
**2. Paziente:**  
Età, comorbidità, livello di fitness.

## DOMINIO 3

**3. Tossicità e Interazioni:**  
Farmacologia concomitante e rischi off-target.

## DOMINIO 4

**4. Logistica e Preferenze:**  
Compliance, via di somministrazione, supporto caregiver.



# La Stratificazione Diagnostica: Mappare il Rischio

## DOMINIO 1

Prima di pianificare qualsiasi intervento, è obbligatorio definire l'impronta genetica della malattia.  
Le vecchie chemioterapie sono superate; la target therapy richiede bersagli precisi.

Mutazione TP53 o  
delezione del(17p)  
(tramite FISH/NGS)



Assetto cromosomico  
completo (Cariotipo)

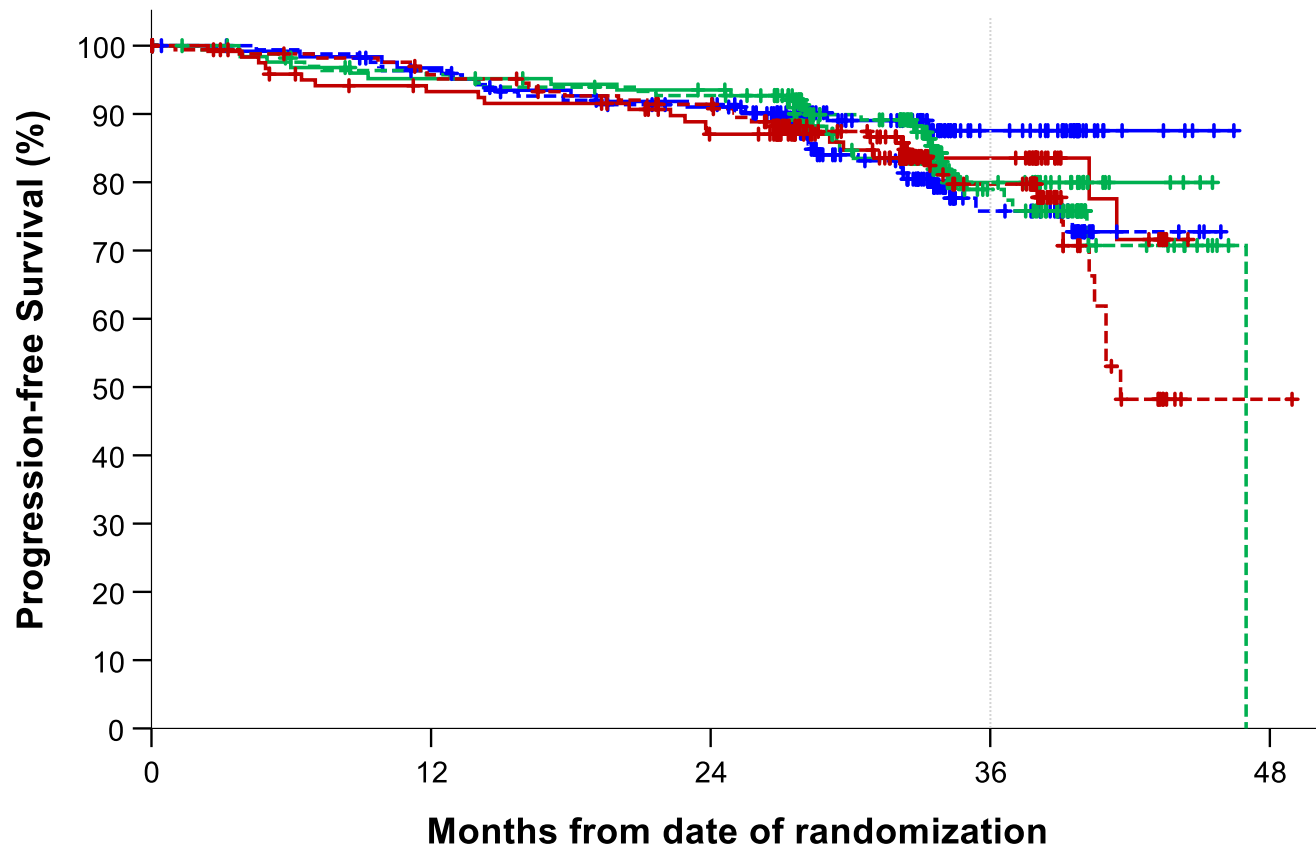


Stato mutazionale IGHV



Esami basali (Emocromo,  
funzionalità renale/epatica,  
sierologia infettiva)

# NON CI SONO DIFFERENZE NELLE RISPOSTE TERAPEUTICHE IN RELAZIONE ALLO STATO MUTAZIONALE IGHV



## 3-year-PFS

----- I, uIGHV	79.7%
———— I, mIGHV	83.5%
----- VI, uIGHV	78.9%
———— VI, mIGHV	80.0%
----- VO, uIGHV	75.8%
———— VO, mIGHV	87.6%

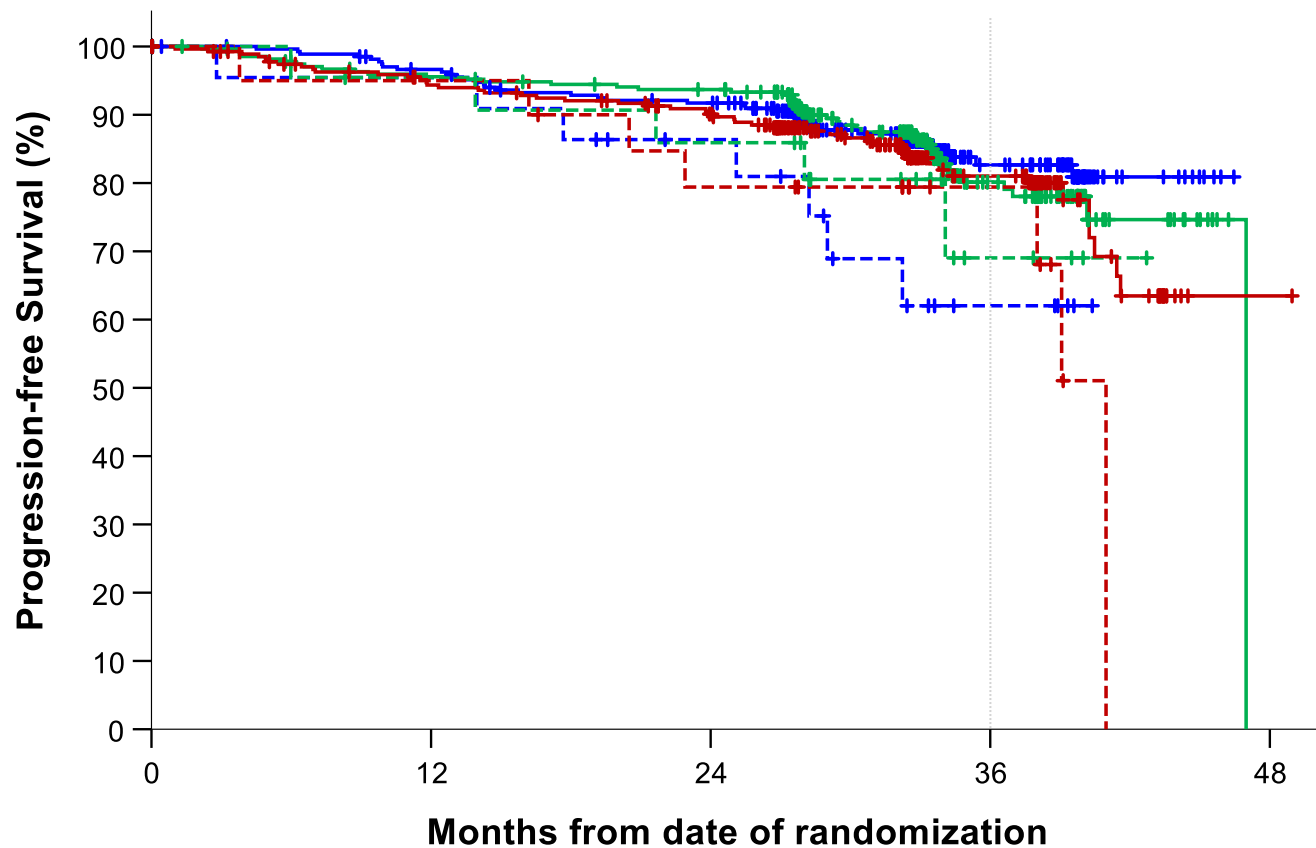
Patients at risk	0	12	24	36	48
VO, unmutated	171	156	142	40	0
VO, mutated	129	119	111	36	0
VI, unmutated	172	157	151	50	0
VI, mutated	129	117	112	32	0
I, unmutated	171	156	145	55	1
I, mutated	126	108	95	37	0

### Unmutated IGHV:

VI vs I: HR 0.81, 95% CI 0.49-1.32

VO vs I: HR 0.98, 95% CI 0.61-1.59

# LA TERAPIA CONTINUATIVA CON IBRUTINIB HA UNA TENDENZA A MIGLIORE CONTROLLO NEL TEMPO DELLA MALATTIA RISPETTO A TERAPIA FISSA



## 3-year-PFS

--- I, *TP53del/mut* 79.4%  
 — I, *TP53-WT* 81.0%

--- VI, *TP53del/mut* 69.0%  
 — VI, *TP53-WT* 80.1%

--- VO, *TP53del/mut* 62.0%  
 — VO, *TP53-WT* 82.7%

### Patients at risk

	0	12	24	36	48
VO, del/mut	23	21	16	5	0
VO, WT	280	257	240	72	0
VI, del/mut	25	20	18	4	0
VI, WT	279	257	248	78	0
I, del/mut	21	19	15	7	0
I, WT	279	247	227	87	1

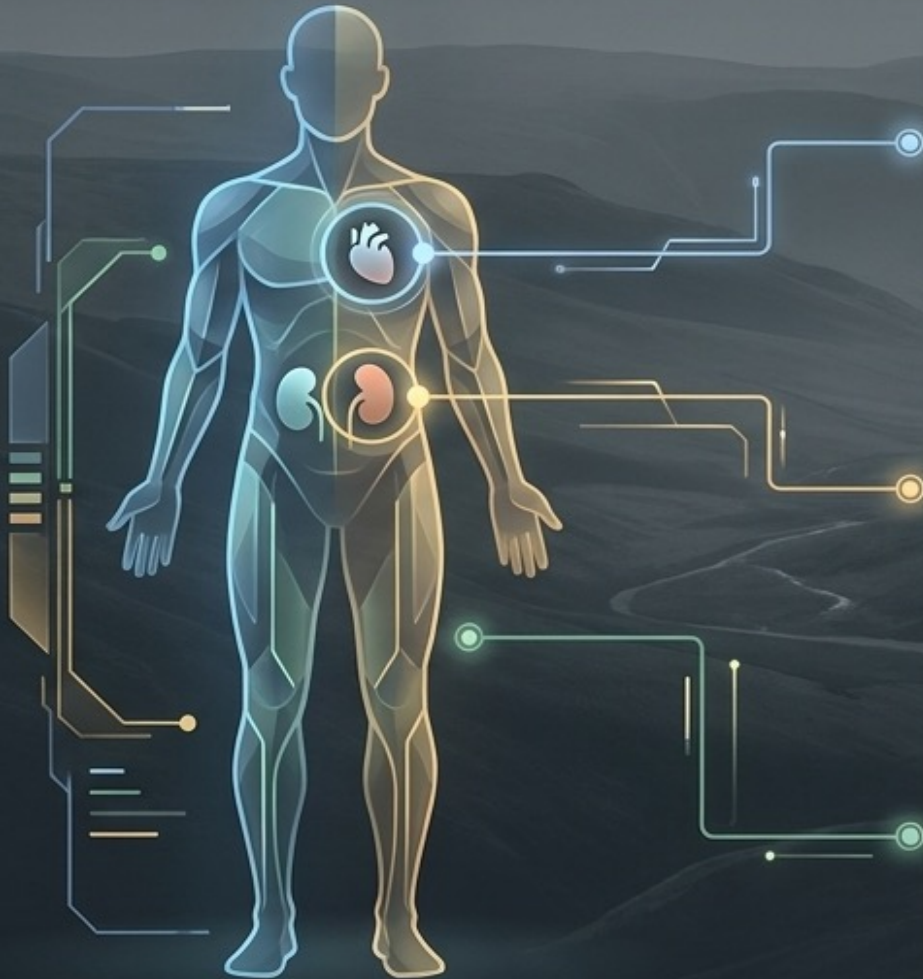
### **TP53 del/mut:**

VI vs I: HR 0.70, 95% CI 0.22-2.16

VO vs I: HR 1.20, 95% CI 0.40-3.59

# DOMINIO 2: Il Terreno Clinico (Patient-Related)

Le comorbidità preesistenti agiscono da "semafori" critici per la tollerabilità a lungo termine delle terapie mirate.



## Rischio Cardiovascolare

Valutazione rigorosa di ipertensione preesistente, cardiopatia ischemica o storia di fibrillazione atriale.



## Funzionalità Renale

Determinante essenziale per le terapie che comportano rischio di Sindrome da Lisi Tumorale (TLS).

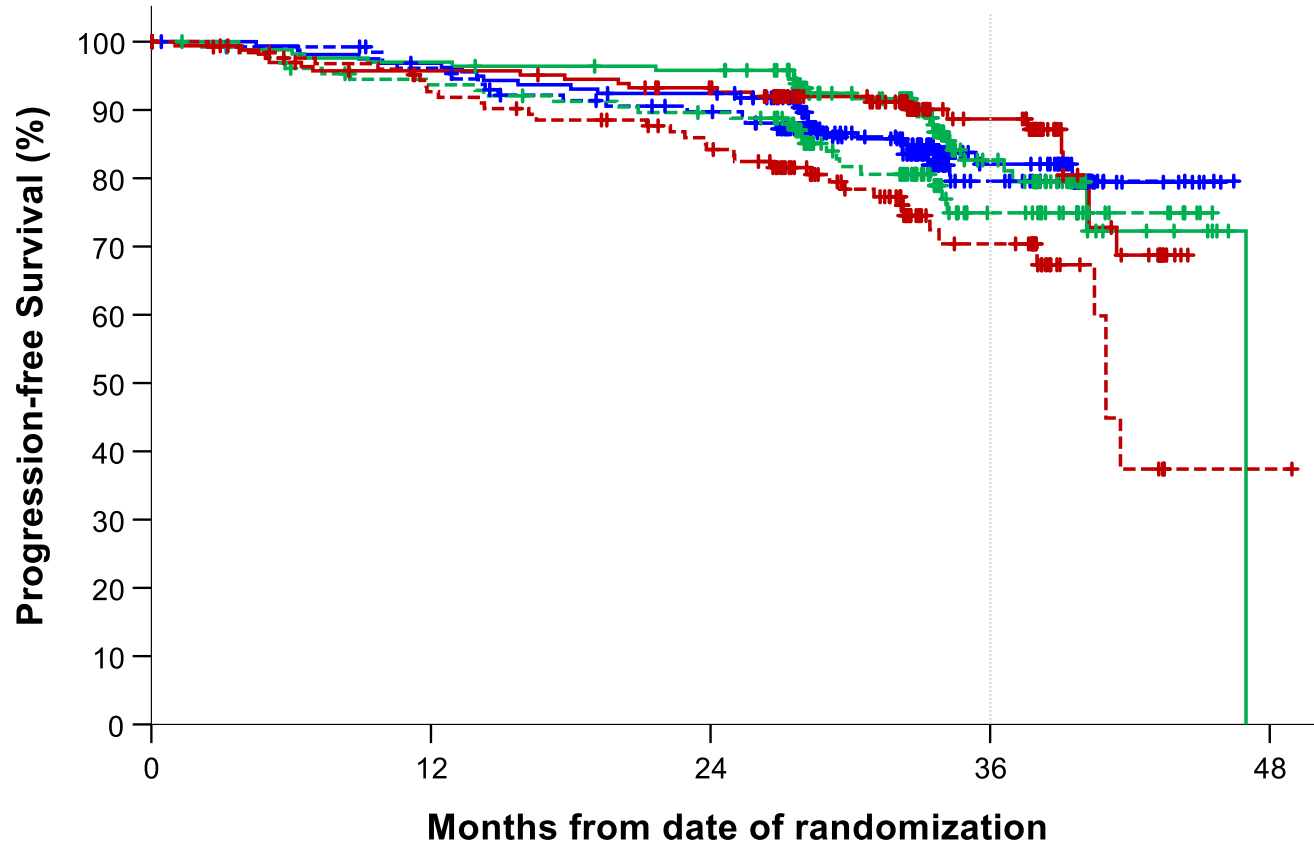


## Assessment Geriatrico

Distinguere tra paziente 'Fit' e 'Frail' per prevenire tossicità invalidanti.

# LO STATO DI FRAGILITÀ RIDUCE L'EFFICACIA TERAPEUTICA DELLA TERAPIA CONTINUATIVA CON IBRUTINIB

(cumulative illness rating scale >6 and/or GFR <70 ml/min)



**3-year-PFS**

- I, unfit: 70.4%
- I, fit: 88.7%
- VI, unfit: 74.9%
- VI, fit: 82.7%
- VO, unfit: 79.6%
- VO, fit: 82.1%

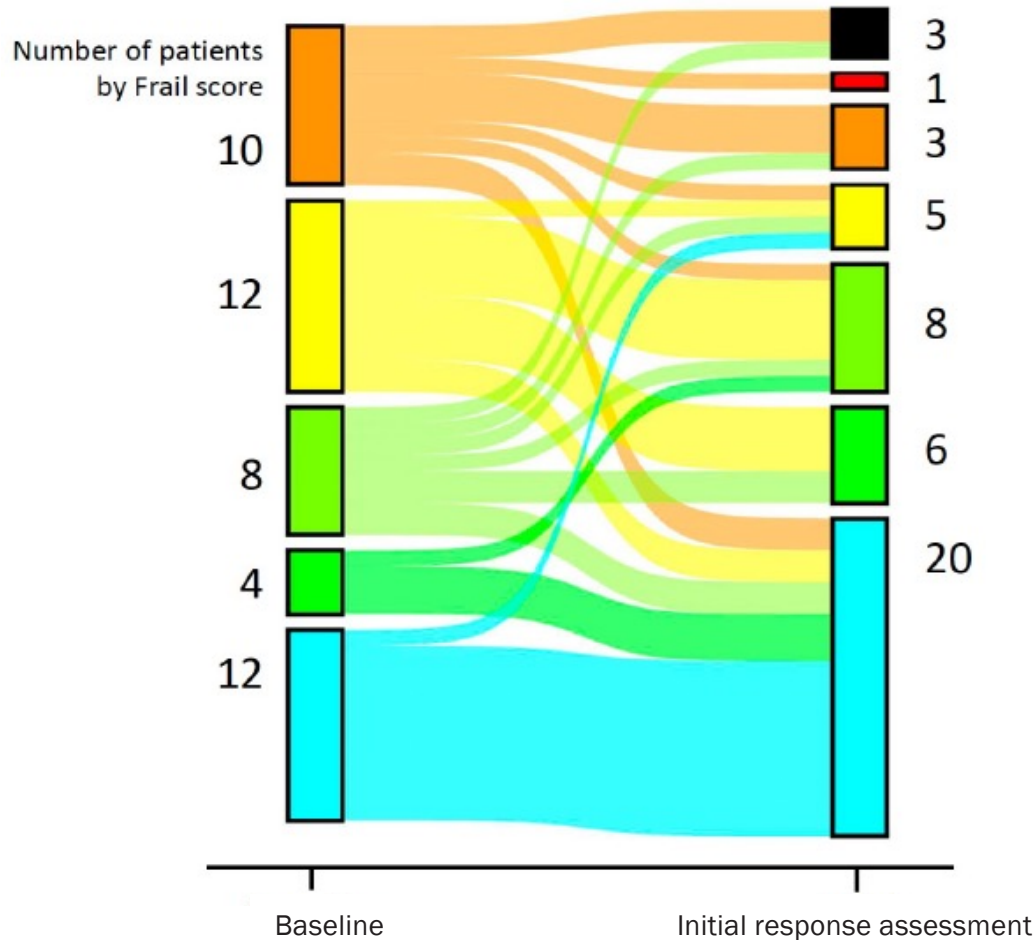
**Unfit:**

VI vs I: HR 0.66, 95% CI 0.40-1.11  
 VO vs I: HR 0.58, 95% CI 0.34-0.99

**Patients at risk**

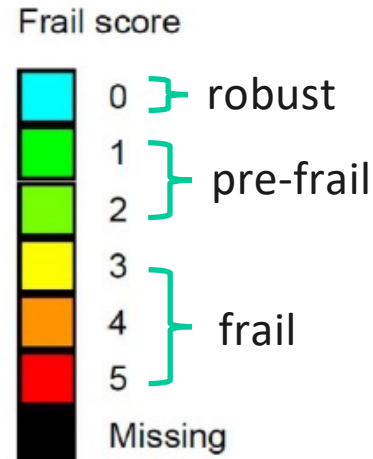
VO, unfit	134	123	109	30	0
VO, fit	167	153	145	47	0
VI, unfit	136	116	109	29	0
VI, fit	169	162	158	53	0
I, unfit	130	112	97	33	1
I, fit	171	155	146	61	0

# Il trattamento continuativo con acalabrutinib recupera le fragilità del malato con LLC



## Frailty Score in 46 FAS-patients

- 53% of FAS-patients had an improvement in their FRAIL scale scores, with 21% of patients considered frail at month 6, compared to 47% at screening, according to self-assessment



CLL-FRAIL Change in Frailty Score

# L'Equipaggio: La Sinergia Multidisciplinare

La gestione della LLC con le nuove molecole non può essere un atto isolato.  
Richiede un'infrastruttura clinica di rete per proteggere il paziente a 360°.



Tavolo di lavoro

# DOMINIO 3 : L'Incastro Farmacologico e Sicurezza (Treatment-Related)

Le terapie target si inseriscono in pazienti spesso politrattati. Il successo richiede un bilanciamento tossicologico fine.

## Interference Matrix



# DOMINIO 4: Logistica, Stile di Vita e Preferenze

Spesso, a parità di razionale clinico, l'elemento dirimente è la preferenza del paziente, che impatta direttamente sull'aderenza.

## Terapia Continuativa

- Assunzione cronica (fino a progressione o intolleranza)
- Convenienza domiciliare (somministrazione orale)
- Minor frequenza di visite ospedaliere

## Terapia a Durata Fissa

- Orizzonte temporale limitato
- Necessità di accessi ospedalieri frequenti (es. prime 8 settimane per infusioni/monitoraggi)
- Rischio iniziale di lisi tumorale da monitorare in reparto

# TERAPIA A DURATA FISSA: UN'EFFICACIA IN LINEA CON LE PREFERENZE DEI PAZIENTI

2021 CLL Society Survey (N=630)<sup>2</sup>  
608 patients and 22 caregivers

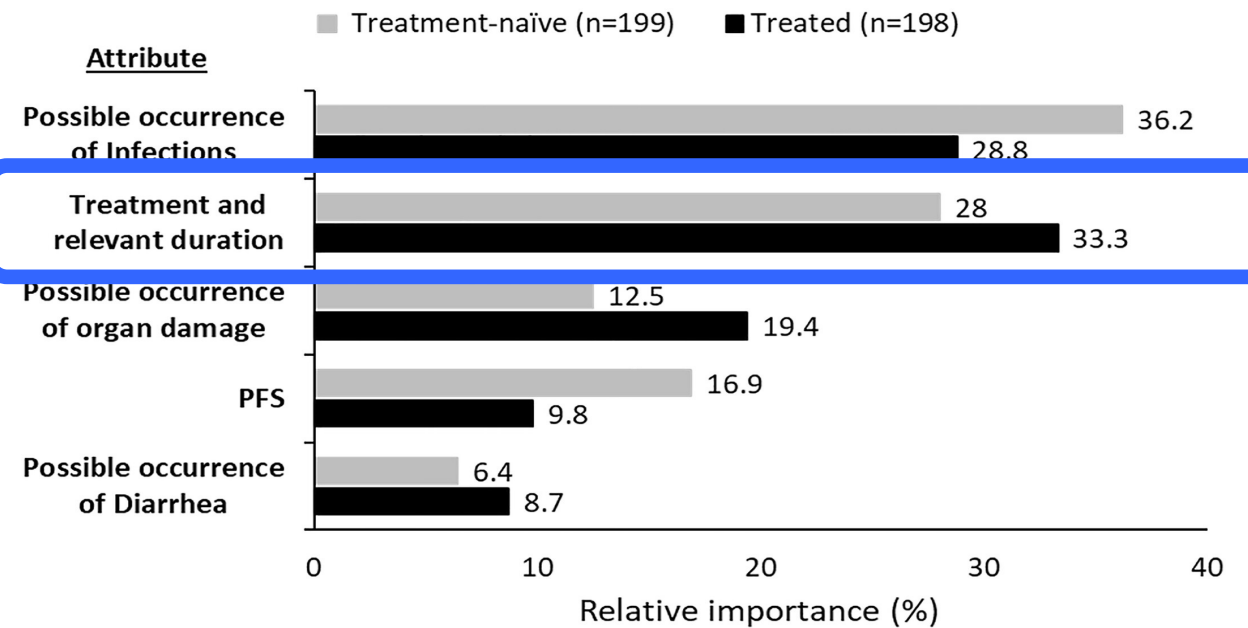
preferred finite-duration therapy

77%

preferred continuous therapy

7%

Sportoletti et al, Hematological Oncology 2024 (N=401)<sup>1</sup>  
discrete choice experiment



# La Recidiva: Ricalcolare il Percorso

La progressione di malattia non è una sconfitta, ma apre un nuovo capitolo decisionale. L'algoritmo riparte, ma su un terreno clinico mutato.

## Rivalutazione Biologica

Testare obbligatoriamente l'emergenza di nuove mutazioni di resistenza genomica (evoluzione clonale).

## Sequencing Terapeutico

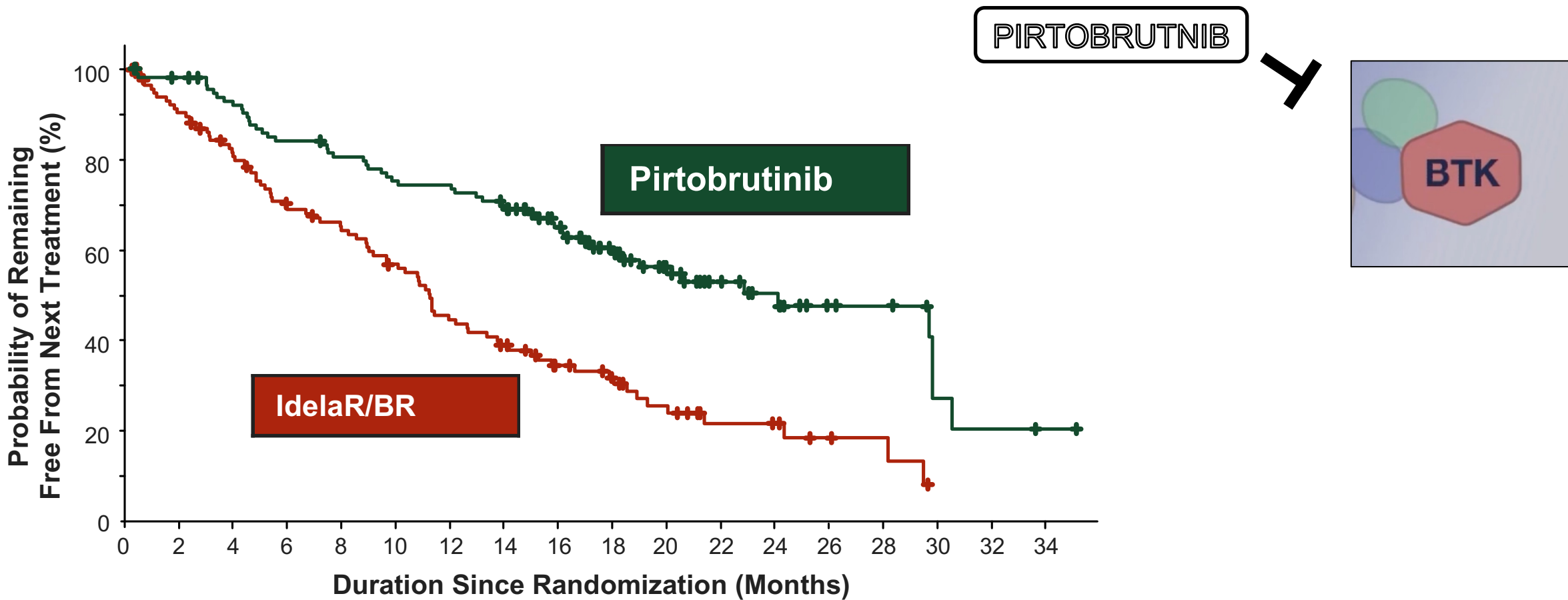
La scelta della linea successiva è determinata dalla classe farmacologica utilizzata precedentemente (cosa abbiamo usato prima guida cosa possiamo usare dopo).

## Impatto Emotivo

Supportare il paziente nell'affrontare il nuovo carico psicologico della ripresa di malattia.

Ricalcolo in corso...

# TTNT: I PAZIENTI RECIDIVATI E TRATTATI CON PIRTOBRUTINIB HANNO RITARDATO L'INIZIO DELLA TERAPIA SUCCESSIVA O IL DECESSO DI CIRCA 2 ANNI



# Le terapie del futuro nella LLC

## Stessi bersagli in modi diversi

*BTK degrades*

*new BCL2  
inhibitors*

## Terapie immunologiche

*Bispecific  
MoAb*

*CAR T  
cells*